

ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ



Санкт-Петербург
СпецЛит

ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Руководство для врачей

Под редакцией Н. А. Браженко

Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова

Санкт-Петербург
СпецЛит
2013

Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова

Внелегочный туберкулез : руководство для врачей / под ред. Н. А. Бра-
В60 женко. — СПб. : СпецЛит, 2013. — 395 с. : ил. — ISBN 978-5-299-00556-1

В руководстве для врачей изложены вопросы клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, терапевтического и хирургического лечения туберкулеза внелегочной локализации у взрослых, детей и подростков.

На современном уровне, с учетом последних достижений медицинской науки, представлены сведения по эпидемиологии, патогенезу, патологической анатомии и патоморфозу туберкулеза нервной системы, кишечника, брюшины, костей, суставов, позвоночника, почек, мочевыводящих путей, женских и мужских половых органов, по туберкулезу слизистых оболочек, кожи, подкожной клетчатки и туберкулезу глаз.

Руководство предназначено для врачей-фтизиатров, рентгенологов, терапевтов, стоматологов, хирургов, урологов, гинекологов, дерматологов, офтальмологов, врачей-интернов и клинических ординаторов, а также для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Стоматология» и «Профилактическое дело».

УДК 616-002.5

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	7
Глава 1. Классификация, патологическая анатомия и патогенез туберкулеза внелегочной локализации	8
1.1. Классификация внелегочного туберкулеза (<i>Мушкин А. Ю.</i>)	8
1.2. Общие вопросы патологической анатомии и патогенеза (<i>Ариэль Б. М., Беллендир Э. Н., Шаццлло О. И.</i>)	14
1.3. Патологическая анатомия отдельных форм внелегочного туберкулеза	37
Глава 2. Методы диагностики внелегочного туберкулеза	52
2.1. Современная лучевая диагностика (<i>Советова Н. А.</i>)	52
2.2. Ультразвуковая диагностика (<i>Рослова Е. В.</i>)	78
2.3. Радионуклидные методы исследования (<i>Савин И. Б.</i>)	87
Глава 3. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы	96
3.1. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы у взрослых (<i>Корнетова Н. В.</i>)	96
3.2. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы у детей и подростков (<i>Довгалюк И. Ф.</i>)	126
Глава 4. Туберкулез кожи, лимфатических узлов, слизистых и серозных оболочек	137
4.1. Туберкулез кожи, подкожной клетчатки и слизистой оболочки полости рта (<i>Браженко Н. А.</i>)	137
4.2. Туберкулез периферических лимфатических узлов (<i>Баринов В. С.</i>)	142
4.3. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и плевральных листков (<i>Браженко О. Н.</i>)	152
4.4. Туберкулез брыжеечных лимфатических узлов, брюшины, кишечника (<i>Баринов В. С.</i>)	170
Глава 5. Костно-суставной туберкулез у взрослых и детей	184
5.1. Туберкулез костей и суставов у взрослых (<i>Сердобинцев М. С.</i>)	184
5.2. Костно-суставной туберкулез у детей и подростков (<i>Коваленко К. Н., Мушкин А. Ю., Мальченко О. В.</i>)	229
Глава 6. Туберкулез позвоночника (Олейник В. В.)	250
6.1. Туберкулезный остит и спондилит	250
6.2. Терапевтическое лечение спондилита	268
6.3. Хирургическое лечение спондилита	287
Глава 7. Туберкулез мочевыделительной системы (Зубань О. Н.)	306
Глава 8. Туберкулез мужских и женских половых органов (Зубань О. Н.)	336
8.1. Туберкулез мужских половых органов (<i>Зубань О. Н.</i>)	336
8.2. Туберкулез женских половых органов (<i>Косников А. Г., Кочарова М. Н., Олейник А. Н.</i>)	350
Глава 9. Туберкулез глаз (Хокканен В. М.)	375
Список литературы	392

Глава 1. КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА ВНЕЛЕГОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВНЕЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Современные требования диктуют необходимость применения единых принципов клинической оценки заболеваний. Основу таких унификаций составляют клинические классификации, базирующиеся на Международных классификациях болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ). Практическая направленность клинических классификаций определяет многие вопросы лечебной стратегии и тактики, является их основным отличием от статистических (к которым относится и МКБ).

Основным нормативным документом, определяющим клинические, организационные и лечебные подходы к проблеме туберкулеза, в настоящее время является Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Российская клиническая классификация туберкулеза, вошедшая в настоящий приказ, в дополнение к МКБ-10, предусматривает четырехзначное кодирование заболеваний, вводит указание пораженного органа, характер деструкции, наличие сочетанных поражений, факт оперативного вмешательства, осложнения и бактериовыделение (знаки 5—10-классификационного кода). Однако, несмотря на название, методология классификации соответствует именно статистическим задачам. Клинические аспекты проблемы внелегочного туберкулеза отражены в ней в наименьшей степени, что требует существенного уточнения.

Разработанная в СПбНИИФ Клиническая классификация туберкулеза внелегочных локализаций¹ (ТВЛ) базируется на известных классификациях внелегочного туберкулеза, действующей Международной классификации болезней МКБ-10 (1995) и Российской клинической классификации туберкулеза (2003). Ее основные положения опубликованы в журнале «Проблемы туберкулеза» в 2005 г. В новой классификации уточнены положения и требования, соответствующие современным знаниям по рассматриваемой проблеме:

- морфологические стадии активно прогрессирующего туберкулеза в разных органах и системах, сопоставленные с клинико-лабораторными и лучевыми проявлениями болезни;

¹ В создании клинической классификации туберкулеза внелегочных локализаций принимали участие ведущие специалисты СПбНИИФ по проблеме внелегочного туберкулеза, д-ра мед. наук А. Е. Гарбуз, Б. М. Ариэль, В. М. Баринов, К. Н. Коваленко, А. Ю. Мушкин, В. В. Олейник, М. С. Сердобинцев, Н. А. Советова, В. М. Хокканен, Р. К. Ягафарова, канд. мед. наук А. Н. Олейник.

- особенности поражений тканей, вызванные *M. Bovis* штамма BCG (прежде всего — костных), их морфологические и лучевые проявления, принципы диагностики, хирургического и специфического лечения, не отличающиеся от поражений, вызванных *M. Tuberculosis*;

- современные возможности комбинированного лечения туберкулеза, позволяющие достигнуть инволюции (регресса) специфического процесса вплоть до его полного излечения.

В ней также даны определения принципиальных для ТВЛ понятий остаточных явлений, последствий, клинического излечения и т. д.

Классификация терминологически унифицирована, освобождена от устаревших или этимологически сомнительных терминов, использует критерии, однозначно трактуемые как отечественными, так и зарубежными клиницистами. Классификация является тактической: оптимальный метод лечения определяется клинико-лучевыми и лабораторными особенностями процесса, при этом учитывается ведущая роль хирургических методов в лечении многих локализаций ТВЛ.

Туберкулез центральной нервной системы не включен в клиническую классификацию. Он выделен в статистических классификациях — в МКБ-10 и в Приказе № 109.

Клиническая классификация ТВЛ состоит из двух разделов: раздел 1 систематизирует (унифицирует) *общие* классификационные признаки туберкулезного поражения разных органов и систем; раздел 2 отражает *особенности* специфического процесса в разных органах и системах.

Поражения органов и систем при ТВЛ могут быть туберкулезными (вызванными микобактериями туберкулезного комплекса) и вызванными микобактериями вакцинного штамма BCG. Распространенность поражения определяется числом пораженных органов и систем, в соответствии с которым выделяют:

- локальный (ограниченный) туберкулез — наличие одного очага в пораженном органе (для позвоночника — в одном позвоночно-двигательном сегменте ПДС);

- распространенный процесс — поражение, при котором в одном органе имеется несколько очагов (зон) туберкулезного воспаления (для позвоночника — поражение двух и более смежных ПДС);

- множественное поражение системы — поражение туберкулезом нескольких органов одной системы (для позвоночника — двух и более несмежных ПДС);

- сочетанный туберкулез — поражение двух и более органов, относящихся к разным системам. Частные формы сочетанного туберкулеза: генерализованный (активный туберкулез разных органов и систем) и полиорганный (сочетание в разных органах активного и неактивного процесса).

Активность процесса определяют по клиническим, лучевым, лабораторным и морфологическим данным. В зависимости от их совокупности процесс характеризуется как активный, неактивный (затихший, стабилизированный) или как последствия ТВЛ.

Основные характеристики активного процесса — тип течения и стадия процесса. Тип течения подразделяется на прогрессирующий, затихающий и хронический (рецидивирующий или торпидный). Стадии прогрессирующего процесса характеризуют эволюция первичного очага по морфологическим данным и функция пораженного органа. При их несовпадении общий показатель определяют по наиболее высокой стадии (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Стадии прогрессирующего ТВЛ

Стадия процесса	Характеристика показателя	
	Морфологические данные	Нарушение функции органа
I	Первичный туберкулезный очаг	Функция не нарушена
II	Прогрессирование процесса в пределах органа (сегмента)	Функция нарушена
III	Прогрессирование процесса с распространением за пределы органа (сегмента), образование абсцессов и свищей	
IV	Прогрессирование с разрушением органа (сегмента)	Функция утрачена

Неактивный (затихший, стабилизированный) туберкулез характеризуется сохранением у больных ТВЛ остаточных органных изменений при отсутствии клинико-лабораторной активности. К остаточным изменениям ТВЛ относят рубцы и ограниченные мелкие обызвествленные очаги или абсцессы. Исчезновение всех признаков активного туберкулезного процесса, установленное по отсутствию клинических, лучевых и лабораторных признаков активности в органах после основного курса комплексного лечения, расценивают как клиническое излечение ТВЛ.

Последствия ТВЛ устанавливают у лиц, получивших комплексное лечение с полным излечением специфического процесса в органе. Диагноз устанавливают не ранее чем через 24 мес. после начала лечения, а при хирургическом лечении — через 24 мес. после операции (у детей — не ранее чем через 12 мес. после операции). Последствия ТВЛ могут сопровождаться (или не сопровождаться) анатомо-функциональными нарушениями. Диагноз последствий также может быть установлен у больных с впервые выявленными анатомическими и функциональными нарушениями, по совокупности анамнестических данных и объективных признаков, позволяющих с высокой вероятностью предполагать их причиной перенесенный ТВЛ.

Осложнения ТВЛ делят на общие, характерные для туберкулезной инфекции (токсико-аллергические поражения органов, амилоидоз, вторичный иммунодефицит и др.), и местные, непосредственно связанные с поражением конкретного органа или системы.

Характер бактериовыделения и лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий определяют по общим принципам. Факт подтверждения VCG-этиологии процесса констатируют, указывая в диагнозе VCG (+) полож. или VCG (–) отр.

Характеристика отдельных локализаций внелегочного туберкулеза приведена в табл. 1.2. Представленная клиническая группировка базируется на практическом опыте отечественной школы специалистов по внелегочному туберкулезу. В графе «Дополнительные характеристики» приведены уточнения, дополняющие общие положения клинической классификации или отличающиеся от приведенных в ней характеристик.

Таблица 1.2

Клиническая классификация внелегочного туберкулеза

Системные локализации туберкулеза	Клиническая характеристика поражения		Остаточные изменения и последствия органических поражений
	Клинические формы	Дополнительные характеристики	
Кости и суставы	<p>Туберкулезный остит (остеомиелит)</p> <p>Туберкулезный артрит:</p> <p>а) остеоартрит;</p> <p>б) синовит;</p> <p>Туберкулезный спондилит</p> <p>Туберкулезный тендовагинит</p> <p>Туберкулезно-аллергический синовит</p>	<p>Пораженный отдел кости, сустав, позвонки указывают в соответствии с анатомической номенклатурой</p>	<p>Остаточные изменения: обызвествленные абсцессы, костные очаги, обызвествления мягких тканей</p> <p>Последствия: деформации; посттуберкулезный артроз; контрактура, изменение длины (укорочение, удлинение); подвывихи и вывихи суставов; парезы и параличи</p> <p>Посттуберкулезный пиелонефрит, микроцистит</p>
Мочевыделительная система	<p>Туберкулез почек</p> <p>Туберкулез мочеочника</p> <p>Туберкулез мочевого пузыря</p> <p>Туберкулез уретры</p>	<p>Стадии туберкулеза почек:</p> <p>I — туберкулез паренхимы;</p> <p>II — туберкулезный папиллит;</p> <p>III — моно-/поликавернозный туберкулез;</p> <p>IV — пиелонефроз</p>	<p>Специфические: паранефрит</p> <p>Анатомо-функциональные: ХПН, рефлюкс, вторично-сморщенная почка, ренальная гипертензия, (уретро)гидронефроз, пиелонефрит, цистит, микроцистит</p>
Мужские половые органы	<p>Туберкулезный эпидидимит, орхит и орхоэпидидимит</p> <p>Туберкулез предстательной железы и семенных пузырьков</p> <p>Туберкулез семенного протока, полового члена, кулеровых желез</p>	<p>Первичный очаг (I стадия) диагностируется крайне редко. Характерно поражение нескольких органов половой системы и выявление процесса при наличии осложнений</p>	<p>Остаточные изменения: кальциаты предстательной железы</p> <p>Последствия: рубцы простатического отдела уретры; рубцовое изменение придатков, яичек и семявыносящих протоков, обтурационное бесплодие</p>
Женские половые органы	<p>Туберкулезный сальпингит</p> <p>Туберкулезный сальпингоофорит</p> <p>Туберкулез матки:</p> <p>а) эндометриит;</p> <p>б) метрозандомиетрит</p>	<p>Специфические: тубовариальные кисты с казеозом, свищи, тазовый перитонит, спаечная болезнь малого таза</p>	<p>Остаточные явления: кальцинаты малого таза</p> <p>Последствия: спаечный процесс малого таза;</p>

Таблица 1.2 (продолжение)

Системные локализации туберкулеза	Клиническая характеристика поражения		Осложнения активного процесса	Остаточные изменения и последствия органных поражений
	Клинические формы	Дополнительные характеристики		
Женские половые органы	Туберкулез шейки матки, влагалища, наружных половых органов		Анатомические: облитерация маточных труб и полости матки, вторичные кисты яичников Функциональные: дисменорея, бесплодие, кровотечения Специфические: аденофлегмоны, свищи Рубцы: келоидные, деформирующие	Облитерация маточных труб; облитерация матки; бесплодие
Периферические лимфатические узлы	Туберкулез периферических лимфатических узлов	Указывают локализацию поражения Стадии ТПЛУ: I — пролиферативная; II — казеозная; III — абсцедирование; IV — язвенно-свищевая		Остаточные явления: кальцинаты лимфатических узлов Последствия: келоидные рубцы, последствия перенесенных операций
Органы брюшной полости	Туберкулез брыошины Туберкулез кишечника Туберкулезный мезаденит Туберкулез других органов брюшной полости (по МКБ-10 отнесен к классу А.18.8)	Стадии туберкулезного мезаденита: I — пролиферативная; II — казеозная; III — абсцедирование; IV — язвенно-свищевая	Специфические: абсцессы, межкишечные свищи, перитонит Анатомо-функциональные: спаечная болезнь, кишечная непроходимость, перфорации, кровотечения и др.	Остаточные явления: кальцинаты брюшной полости Последствия: хронический колит, спаечная болезнь
Кожа	Туберкулезный шанкр; язвенный, лихеноидный, бородавчатый туберкулез; туберкулезная волчанка, милиарная диссеминированная волчанка, скрофулодерма, индуративная эритема, папулонекротический туберкулез	Стадию устанавливают по выраженности процесса. Разнообразие клинико-морфологических форм обусловлено индивидуальной иммунореактивностью, преобладающей формой воспаления и особенностями пораженных производных кожи	Свищи, язвы, деформирующие рубцы, вторичные опухоли кожи	Рубцы, язвы, рубцовые контрактуры

Глаза*	Туберкулез оболочек глазного яблока: а) передние увеиты; б) периферический увеит; в) хориоретиниты; г) генерализованный увеит (панувеит) Туберкулез вспомогательных органов глаза (кожи лица, век, конъюнктивы, слезной железы, слезного мешка, орбиты) Туберкулезно-аллергические заболевания: фликтенулезные конъюнктивиты, кератиты, эписклериты, ретиноваскулиты, ретиниты и т. д.	Стадию специфического процесса устанавливают по числу пораженных оболочек глаза: I — поражение одной оболочки (ирит, циклит, хориоридит); II — поражение двух оболочек; III — поражение трех и более оболочек; IV поражение всех внутренних оболочек глаза	Анатомо-функциональные: вторичная глаукома, осложненная катаракта, помутнения роговицы, фиброз стекловидного тела, субретинальная новообразованная мембрана, тракционная отслойка сетчатки, атрофия зрительного нерва, снижение зрительных функций и др. Воспалительные: экссудативная отслойка сетчатки, вторичная офтальмогипертензия, свищи	При поражении переднего отдела: помутнение роговицы, истончение склеры, стафиломы, сращение и зарастание зрачка, атрофия и субатрофия радужки, вторичная гипертензия или глаукома, помутнение хрусталика При периферических увеитах: фиброз стекловидного тела, макулярный отек и фиброз При хориоретинитах: вторичная хориоретинальная дистрофия, отслойка сетчатки, деструкция пигментного эпителия сетчатки с образованием хориоретинальной мембраны, локальные отслойки пигментного и нейроэпителия, атрофия зрительного нерва При прочих поражениях: лого-/ксерофтальм, непроходимость слезных путей, свищи, паралитическое косоглазие, гемианопсии и др.
Другие органы	Туберкулез уха (A18.6) Туберкулез надпочечников (A18.7) Туберкулез других уточненных органов (A18.8)		Характер осложнений, остаточных явлений и последствий определяет локализация поражения	

* Вторичные поражения органа зрения при туберкулезе ЦНС, в том числе специфические нейроувеиты, рассматриваются как осложнения туберкулеза нервной системы.

Классификация позволяет формулировать клинический диагноз с учетом этиологических особенностей, распространения, локализации процесса, характера его течения и стадии, выраженности местных осложнений и т. д. Это не только позволяет систематизировать ТВЛ, но и определять оптимальную тактику лечения таких больных.

1.2. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И ПАТОГЕНЕЗА

В современной доказательной медицине имеются веские основания для того, чтобы рассматривать внелегочный туберкулез как самостоятельную нозологическую категорию. Наиболее важными из них являются:

- общность этиологии;
- скрытое начало;
- гематогенное распространение возбудителя;
- волнообразное течение;
- развитие на фоне иммунодефицита.

Эти этиологические и патогенетические особенности внелегочного туберкулеза определяют и особенности его патологической анатомии, которая достаточно разнообразна.

В современной клинической классификации туберкулеза, построенной в соответствии с МКБ-10 (без учета патогенетического принципа, традиционного для отечественной науки), внелегочный туберкулез занимает не вполне определенное положение. Основные его формы перечислены в рубриках А18—А19. Позиция таких важных форм, как туберкулез лимфатических узлов, определена неоднозначно. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов внесен в рубрики А15 и А16 — туберкулез органов дыхания (соответственно, подтвержденный и не подтвержденный бактериоскопическим или гистологическим исследованием). В то же время туберкулез периферических лимфатических узлов — туберкулезная лимфаденопатия находится в рубрике А18 (туберкулез других органов) и занимает позицию А18.2. Позиция А18.3 содержит туберкулез брыжеечных лимфатических узлов (наряду с туберкулезом кишечника и брюшины).

Гораздо более удобна анатомо-клиническая классификация туберкулеза, построенная на патогенетических принципах. Согласно этой классификации, внелегочный туберкулез — это гематогенный туберкулез с преимущественно внелегочными (органными) поражениями, а именно: туберкулез лимфатических узлов, почек и мочевыводящих путей, костей и суставов, половых органов, нервной системы, серозных оболочек, кожи, органов чувств, кишечника, трахеи и бронхов. Независимо от локализации патологического процесса это может быть острый очаговый, хронический очаговый и острый деструктивный (кавернозный, язвенный) туберкулез.

Далеко не всякое поражение костей, внутренних органов, мозговых оболочек и т. п. при туберкулезе относится к проявлению внелегочного туберкулеза в том смысле, который охарактеризован выше. Если имеется, например, туберкулезный спондилит у ребенка с незажившим первичным легочным туберкулезным комплексом, то поражение позвонков следует рассматривать как прогрессирующий по типу гематогенной генерализации первичный туберкулез. Все определяется, таким образом, состоянием первичного комплекса. В случае заживления, если следов его не выявляется, поражения органов можно рассматривать как

внегочный туберкулез. В противном случае это не что иное, как проявление генерализации первичного туберкулеза.

Патологическая анатомия внегочного туберкулеза изучена достаточно подробно. Большие заслуги в этом принадлежат отечественным ученым, прежде всего А. Н. Чистовичу, определившему, какое место занимают морфологические проявления этого заболевания в том комплексе структурных изменений, которые представляет собой современный туберкулез. Именно в исследованиях А. Н. Чистовича был сформулирован основной принцип, позволяющий понять патологическую анатомию внегочного туберкулеза как болезни всего организма, а не только поражения того или иного органа в отдельности.

В самом деле, хотя при внегочном туберкулезе поражение того или иного органа является доминирующим в клинико-морфологической картине, это не дает оснований рассматривать его самостоятельно. Напротив, морфологические изменения в костях, во внутренних органах, оболочках головного мозга и т. п. можно понять лишь системно, в аспекте активного взаимодействия возбудителя со всеми органами, даже если в момент исследования патологические изменения в них отсутствуют или же мало выражены.

Как и при любой другой патологии, патологическая анатомия внегочного туберкулеза представляется в виде сложного сочетания реакций повреждения, с одной стороны, и репаративных, компенсаторно-приспособительных и адаптивных реакций — с другой, причем именно последним во многих случаях принадлежит решающая роль. Иными словами, для того чтобы с максимальной объективностью судить о морфологических изменениях в организме при внегочном туберкулезе, следует рассматривать это заболевание в свете теоретической концепции Д. С. Саркисова, который придает первостепенное значение компенсаторно-приспособительным реакциям. Клинические особенности внегочного туберкулеза определяются различными типами адаптивных реакций. Внегочный туберкулез может протекать остро, с формированием обширных деструктивных изменений на протяжении нескольких недель, или же хронически, растягиваясь на десятилетия, как это отмечается, например, при туберкулезной волчанке или туберкулезном спондилите. Не исключено одновременное поражение двух или трех органов, как парных, например почек, так и непарных, принадлежащих к разным системам (почки и кости, половые органы и надпочечники и т. п.), причем сочетания могут быть крайне своеобразны. В частности, возникнув в почках, процесс может метастазировать в кости, а затем и в другие органы.

Патологическая анатомия внегочного туберкулеза играет большую роль в его прижизненной и посмертной диагностике. Обработка секционного материала лечебных учреждений показала, что качество диагностики этого заболевания оставляет желать лучшего. Ошибки допускаются не только клиницистами, но и патологоанатомами, плохо ориентирующимися в разнообразии морфологических форм внегочного туберкулеза. Нельзя не отметить и объективные трудности сравнения клинического и патолого-анатомического диагнозов, связанные с известными различиями клинической и патолого-анатомической классификаций туберкулеза.

С одной стороны, общепринятая клиническая классификация не отражает всего разнообразия анатомических форм туберкулеза, а с другой, в ряде учреждений пользуются собственными классификациями, возможно, удобными

по ряду соображений, но неприемлемыми с точки зрения объективного учета различных форм заболевания.

Характер патолого-анатомических изменений определяется и спецификой самого органа. Так, имеются особенности экссудативного туберкулезного воспаления в мягких оболочках головного мозга и продуктивного процесса в коже. Обращает на себя внимание малая специфичность поражений костей и суставов и т. д. Эти особенности составляют неотъемлемую часть клинико-рентгенологических проявлений внелегочного туберкулеза различных локализаций, а потому отмечены в тех главах, где описаны клинико-рентгенологические особенности различных форм внелегочного туберкулеза.

Конкретное соотношение экссудативных и продуктивных изменений определяется при прочих равных условиях специфической терапией ВЛТ. При лечении туберкулезного лептоменингита преобладание экссудативных явлений сменяется отчетливой продуктивной реакцией с исходом в фиброз. При лечении туберкулеза костно-суставной системы, мочеполовых органов или лимфоузлов наблюдается ограничение туберкулезных очагов с фиброзным превращением и обызвествлением творожистых масс.

Для понимания морфологической картины внелегочного туберкулеза большую роль играют результаты современных иммуногистохимических, молекулярно-биологических, электронно-микроскопических и других исследований. Однако ни один из этих методов не позволяет избавиться от недостатка, который присущ патологической анатомии как таковой. Она дает представление о статической стороне дела, а когда речь идет о процессе, вынуждена привлекать умозрительные доводы. Иными словами, если патологоанатом, изучающий внелегочный туберкулез, и делает выводы динамического порядка, то лишь по отношению к болезни в целом, но не по отношению к больному. Болезнь — это отвлеченная категория, тогда как больной — конкретная реальность.

Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза рассматривается на тканевом и клеточном уровнях. Говоря о патологической анатомии и патогенезе внелегочного туберкулеза на *тканевом уровне*, мы имеем в виду формирование специфической туберкулезной грануляционной ткани, которая в процессе дифференцировки приобретает хорошо известную специфичность по клеточному составу и архитектонике, что проявляется при формировании туберкулезной грануляционной ткани.

Основными клеточными элементами этой грануляционной ткани являются макрофаги, эпителиоидные клетки, лимфоциты, гигантские многоядерные клетки Лангханса. Это скорее собирательная, чем индивидуальная характеристика этих клеток. Будучи сходными в гистологическом плане, они различаются в функциональном отношении, что хорошо видно при электронно-микроскопическом исследовании. Следовательно, более корректно говорить не о клетках как таковых, а о клеточных субпопуляциях (или клонах) в туберкулезной грануляционной ткани. Это в первую очередь касается макрофагов, важнейшей субпопуляцией которых являются эпителиоидные клетки, а также Т- и В-лимфоцитов.

Такая дифференцировка возможна лишь в том случае, если в процессе формирования грануляционной ткани принимают участие Th1-лимфоциты, sensibilizированные к возбудителю туберкулеза. До присоединения этих клеток речь идет о более или менее значительном повреждении макрофагов под влиянием липидов клеточной стенки микобактерий с их мембранотоксическими

свойствами, не сопровождающемся активацией макрофагов. Под влиянием микозидов, сульфатидов, корд-фактора, липоарабиноманнана и других компонентов клеточной стенки микобактерий макрофаги секретируют цитокины и многие флогенные факторы, способствующие притоку моноцитов крови, трансформирующихся в макрофаги и, следовательно, обогащающих популяцию макрофагов.

Кроме того, липоарабиноманнан снижает чувствительность макрофагов к γ -интерферону, ослабляет HLA-зависимое представление антигенов и пролиферацию Т-лимфоцитов. В связи с этим неудивительно, что у детей с генетически обусловленными дефектами рецепторов к γ -интерферону отмечается предрасположенность к туберкулезу и другим микобактериозам.

В различных участках пораженного органа туберкулезная гранулема имеет разный вид. Это связано с ее эволюцией, в которой принято выделять несколько фаз.

Начальной фазой эволюции гранулемы, еще лишенной специфичности, является так называемая доиммунная гранулема, или совокупность моноцитов крови, попадающих к месту скопления микобактерий и претерпевающих характерные изменения, благодаря которым они превращаются в эпителиоидные клетки. Микозиды, сульфатиды, корд-фактор, липоарабиноманнан как составные элементы клеточной стенки микобактерий способствуют дифференцировке моноцитов, которые приобретают способность к секреции цитокинов и других медиаторов с широким спектром местных и дистантных эффектов. Вместе с тем тот же липоарабиноманнан снижает чувствительность макрофагов к γ -интерферону, ослабляет HLA-зависимое представление антигенов и пролиферацию Т-лимфоцитов.

По мере дифференцировки макрофагов гранулема увеличивается в размерах, приобретает новые особенности, и становится специфической (постиммунная гранулема). Отмечается также слияние друг с другом соседних гранул. Наряду с макрофагами и их дериватами в гранулемах обнаруживаются сенсibilизированные Т-лимфоциты, которые, в свою очередь, активируют макрофаги. Большое значение среди цитокинов принадлежит γ -интерферону, потенцирующему гибель микобактерий в цитоплазме макрофагов. Это хорошо видно на примере иммунодефицитов у детей с генетическими дефектами рецепторов к γ -интерферону, относительно часто болеющих туберкулезом и микобактериозами.

Активированные макрофаги служат источником появления в гранулемах и цитокина как фактора некроза опухолей (ФНО), который поддерживает непрерывное обновление клеточного состава гранулемы.

Как полагает А. Н. Маянский (2001), Т-лимфоциты следует рассматривать не только как фактор, интенсифицирующий рост гранул, но и как стимул, изменяющий их качественные особенности. В самом деле, рост постиммунной гранулемы сочетается с повышением антибактериальной активности макрофагов за счет их дифференцировки, описанной выше.

Помимо макрофагов, большую роль в формировании туберкулезной грануляционной ткани и дифференцировке ее клеточных элементов играют специфически сенсibilизированные Т-лимфоциты, а именно Th1-лимфоциты. При их участии макрофаги превращаются в эпителиоидные клетки и гигантские многоядерные клетки Лангханса, а гранулемы разделяются на центральную и периферическую зоны, в которых преобладают, соответственно, деструктивные и продуктивные изменения. Значение Th1-лимфоцитов особенно заметно при их ге-

нетически обусловленной функциональной недостаточности, когда снижена продукция таких цитокинов, как интерлейкин-12 и γ -интерферон, а общее число активированных макрофагов относительно невелико. При прочих равных условиях заражение туберкулезом происходит в таких случаях значительно чаще, а прогрессирование патологического процесса отличается остротой и быстрыми темпами.

Таким образом, Т-лимфоциты следует рассматривать не только как фактор, интенсифицирующий рост гранулем, но и как стимул, изменяющий их качественные особенности. В самом деле, рост постиммунной гранулемы сочетается с увеличением антибактериальной активности макрофагов, а это происходит за счет дифференцировки макрофагов, описанной выше.

При благоприятном развитии патологического процесса в периферической зоне гранулемы развивается фиброз, распространяющийся к центру. В цитоплазме макрофагов, активированных под влиянием Т-лимфоцитов, микобактерии разрушаются. Бактерицидное действие оказывают реактивные метаболиты кислорода и азота, сокращение лабильного пула железа и т. п. Отмечается повышенная функциональная активность макрофагов, которые секретируют флогенные цитокины и другие медиаторы с широким спектром локальных и дистантных эффектов. Из всех цитокинов ведущая роль принадлежит γ -интерферону, потенцирующему гибель микобактерий внутри макрофагов, и γ -туморнекротическому фактору, который поддерживает непрерывное обновление клеточного состава гранулемы. Экспериментально доказано, что при нейтрализации последнего антителами или растворимыми рецепторами рост гранулем прекращается. Вместе с тем чувствительность к туберкулезной инфекции и ее осложнениям возрастает.

Заживление туберкулезных очагов не означает исчезновения инфекции. Известно, что в творожисто-некротических фокусах длительно сохраняются жизнеспособные микобактерии; это касается также вакцинного штамма БЦЖ. Известно также, что микобактерии могут длительно находиться в виде L-трансформированных форм. Оставаясь жизнеспособными на протяжении всей жизни индивидуума, микобактерии начинают размножаться, когда иммунитет ослабевает по мере старения, действия иммуносупрессоров, например кортикостероидов и т. п. В таких случаях уменьшается число активированных макрофагов и лимфоцитов. При вирусных инфекциях (корь, СПИД) кожные туберкулиновые реакции становятся отрицательными, поскольку вирусы размножаются в иммунокомпетентных клетках, подавляя их функции. Аналогичные изменения лимфоцитов (*resp.* кожных туберкулиновых проб) наблюдаются при лимфогранулематозе, лимфомах. Подавление противотуберкулезного иммунитета отмечается при саркоидозе, силикозе, уремии, диабете, алкоголизме, после гастрэктомии, при голоде и других нарушениях питания.

Заживление мелких туберкулов и реинфектов осуществляется, как и заживление первичного аффекта, за счет местного накопления и активации макрофагов, однако происходит быстрее, чем заживление первичного аффекта вследствие гиперчувствительности замедленного типа. Если в патологическом очаге накапливается большое число макрофагов и большинство из них активировано, то есть полноценно в функциональном отношении, микобактерии фагоцитируются и разрушаются, особенно если их число не слишком велико. В противном случае (*resp.* мало макрофагов и много микобактерий) микобактерии размножа-

ются внутриклеточно, и заболевание прогрессирует. Поскольку морфологические изменения в соседних очагах развиваются независимо друг от друга, неудивительно, что процессы заживления и прогрессирования имеют место в одном и том же пораженном органе, будь то легкие или какой-либо другой орган.

Крупные творожисто-некротические очаги полностью рассасываются редко. Увеличение их размеров лимитируется макрофагами, накапливающимися по периферии. В таких случаях некротический очаг инкапсулируется и становится неактивным туберкулезным очагом.

При неблагоприятном развитии патологического процесса и прогрессировании туберкулеза в гранулемах развиваются деструктивные изменения — творожистый некроз. Это обусловлено не прямым повреждающим действием микобактерий (специфические туберкулезные токсины до сей поры не обнаружены), а является итогом ряда процессов, сопровождающих персистенцию микобактерий в макрофагах. Последние погибают под влиянием цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров, CD8⁺-лимфоцитов), как это происходит со всеми клетками, в которых размножаются возбудители.

Деструктивные изменения в туберкулезной грануле обусловлены также ее недостаточным кровоснабжением. Ангиогенез здесь не поспевает за быстро растущей массой клеток. Кроме того, новообразованные капилляры легко тромбируются, так как под влиянием α -туморнекротического фактора и других тромбогенных цитокинов увеличивается тромбогенность эндотелия.

С появлением творожистого некроза, даже достаточно распространенного, активная роль макрофагов в морфогенезе специфических изменений сохраняется, поскольку они фагоцитируют тканевый детрит. В зависимости от размеров очага некроза рассасывание может быть более или менее полным. Обычно полностью рассасываются наиболее мелкие фокусы диаметром 1—2 мм, тогда как более крупные, диаметром 2—8 мм, частично рассасываются, частично замещаются фиброзной тканью. Наконец наиболее объемистые очаги некроза диаметром 5—20 мм, бессосудистые и в результате этого не доступные для макрофагов, инкапсулируются.

Для больных с прогрессирующим внелегочным туберкулезом характерны клинические симптомы интоксикации в виде лихорадки, потливости, озноба, слабости, быстрой утомляемости, тахикардии, снижения аппетита, исхудания. Их можно воспроизвести в эксперименте, вводя животным липидные и гликолипидные фракции клеточной стенки микобактерий, в том числе корд-фактора. Интоксикация возникает и при внутрикожном (*resp.* подкожном) введении белковых дериватов микобактерий (туберкулина). Она обусловлена и тем, что функционально активные клетки гранулемы, прежде всего активированные макрофаги, продуцируют большое количество флогогенных цитокинов. Туберкулезную кахексию связывают с действием α -туморнекротического фактора, или кахектина, который усиливает липазную активность адипоцитов.

Патолого-анатомические изменения в легких и других органах при внелегочном туберкулезе носят циклический характер. Это определяется особым взаимодействием между микобактериями и макроорганизмом — повышенной чувствительностью клеток к туберкулопротеинам и другим компонентам возбудителей. Рассматривая патогенез внелегочного туберкулеза на клеточном уровне, мы имеем в виду прежде всего взаимоотношение микобактерий с макрофагами, которые постоянно находятся в тканевых структурах. В таком аспекте говорят

даже о «макрофагальной доминанте» или о том, что туберкулез — это «болезнь макрофагов». Данный подход является весьма упрощенным, искажающим существо дела. Гораздо ближе к истине точка зрения И. И. Мечникова, согласно которой «макрофаги необходимы в борьбе с заразными микробами, особенно с теми, которые вызывают хронические болезни, как туберкулез».

Наиболее ранним этапом этого взаимодействия является фагоцитоз микобактерий макрофагами. Их контакту способствует прежде всего высокая гидрофобность микобактерий. Кроме того, существенную роль играет активное распознавание, так как на поверхности макрофагов имеются рецепторы для микозидов, липоарабиноманнана (как составных элементов самих микобактерий) и С3-фракции комплемента (CR1—CR3), производные которых покрывают поверхность микобактерий.

Как и при других инфекциях, для которых характерно внутриклеточное размножение возбудителей, при туберкулезе микобактерии находят в макрофагах богатые пищевые ресурсы, экологическую стабильность, а также изоляцию от повреждающих факторов гуморального иммунитета, своего рода защиту на первых порах.

Выживанию микобактерии туберкулеза (МБТ) в макрофагах способствует прежде всего то, что взаимодействие микозидов и липоарабиноманнана микробной клетки с рецепторами макрофагов и их фагоцитоз не сопровождаются активацией макрофагов и, следовательно, не индуцируют выделения неспецифических бактерицидных факторов типа свободных радикалов кислорода и азота, что, как правило, наблюдается при фагоцитозе других возбудителей. Находясь в фагосомах, МБТ с их богатой липидами оболочкой устойчивы к повреждающим факторам фагоцитов. Они выделяют аммоний, что повышает рН и снижает активность гидролитических ферментов. Сульфатиды МБТ нейтрализуют мембранотропные катионные пептиды, а гликолипиды (микозиды) и факторы с каталазной и пероксидазной активностью «сглаживают» оксидантный стресс, инактивируя свободные радикалы кислорода.

Высокий рН содержимого фагосом препятствует их слиянию с лизосомами, содержащими многочисленные антимикробные факторы. Кроме того, под влиянием мембранотоксичного комплекса корд-фактора с сульфатидами наблюдается разрушение фагосом, и тогда МБТ оказываются свободно лежащими в цитоплазме. Небольшое число микобактерий в тканях активирует макрофаги, которые успешно разрушают микобактерии, тем самым ограничивая их распространение и препятствуя развитию инфекционного процесса. При массивном заражении, напротив, развиваются некротические изменения клеток и происходит генерализация инфекции.

Различные жирные кислоты в творожистых очагах угнетают рост микобактерий. С этим связано, по-видимому, то обстоятельство, что количество микобактерий в казеозных фокусах обычно невелико. Трансферрин в плазме крови и лактоферрин в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов поглощают железо, необходимое для роста микобактерий. Избыток железа поглощается печенью.

В последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что не только макрофаги, но и Т-лимфоциты вызывают гибель микобактерий. Так, в гранулах CD8⁺-лимфоцитов содержится сапониноподобный протеин гранулизин, действующий на липиды клеточной стенки и оказывающий бактерицидное действие на *M. tuberculosis* как вне макрофагов, так и в их цитоплазме, куда он «впрыски-

вается» лимфоцитами. Аналогичное действие оказывают CD1-зависимые Т-лимфоциты, сенсibilизированные против липидов и гликолипидов микобактерий.

Гистохимические и электронно-микроскопические исследования В. В. Ерохина, выполненные на операционном материале и в эксперименте, дают основание считать, что еще до появления специфических реакций изменяется ультраструктура и функциональные свойства клеток воспалительного ряда, формирующих туберкулезную гранулему. По мере формирования бугорков активность ферментов повышается, она обнаруживается в цитоплазме не только макрофагов, но и эпителиоидных, а также гигантских многоядерных клеток. В то же время в цитоплазме лимфоцитов и плазматических клеток активность этих ферментов слабая или умеренно выраженная. В цитоплазме макрофагов обнаруживается и высокая активность гидролитических ферментов. Интенсивность миграционных процессов (*resp.* трансэндотелиальных перемещений) отражается высокой активностью щелочной фосфатазы и АТФазы в стенках кровеносных и лимфатических сосудов.

При прогрессировании туберкулезного воспаления функциональная активность клеток падает. Отмечается значительное снижение содержания рибонуклеопротеидов, активности ферментов, а в творожистых массах и в пиогенном слое каверны последние не определяются. Отмечается мозаичное распределение функционально активных и неактивных клеток в легочной ткани вне патологических фокусов, причем активность дыхательных и гидролитических ферментов сохраняется главным образом в макрофагах и гигантских клетках. Процессы заживления с пролиферацией фибробластов и разрастанием коллагеновых волокон характеризуются высокой активностью окислительно-восстановительных ферментов и высоким содержанием рибонуклеопротеидов в цитоплазме фибробластов.

Макрофаги и лимфоциты, играющие ключевую роль в патогенезе туберкулеза, это активно функционирующие клетки, что хорошо видно при исследовании их ультраструктуры (Ерохин В. В., Романова Л. К., 2000). Ее особенности позволяют рассматривать несколько субпопуляций макрофагов — фагоцитирующих, микробицидных, переваривающих и секреторирующих. Ни одна из них не исключает остальные, и это проявляется в том, что существуют макрофаги, совмещающие активный фагоцитоз и переваривание микобактерий с другими функциями.

В функциональном аспекте наиболее разнообразна секреторная функция макрофагов. Будучи тем или иным образом активированы, они выделяют эластазу, коллагеназу, активатор плазмина, лизоцим, бактерицидин, эндогенный пироген, факторы, стимулирующие активность моноцитов, лимфоцитов, продукцию гранулоцитов в костном мозге и др.

Эпителиоидные клетки также являются секреторно активными и способны выделять гидролитические ферменты. Это имеет решающее значение для формирования туберкулезной гранулемы, развития в ней некротических изменений и рассасывания творожистых масс. Такое рассасывание происходит под влиянием протеиназы, нуклеаз и липаз макрофагов (в том числе погибших), в результате чего патологический очаг обогащается осмотически активными компонентами и насыщается водой, меняя свою консистенцию с плотной на размягченную.

Изучение патологической анатомии туберкулеза сдвинулось с мертвой точки именно с тех пор, как ее собственными проблемами стали проблемы аллергии

и когда К. Э. Ранке удалось связать особенности морфологических изменений в легких с характером иммунного статуса. С нашей точки зрения, идеи К. Э. Ранке не устарели и в настоящее время нуждаются в реанимации. С учетом новейших представлений о клеточном и гуморальном иммунитете его теоретические построения позволяют наиболее последовательно и логически непротиворечиво судить о патогенезе туберкулеза. Само собой разумеется, речь идет не о том, чтобы слепо следовать букве теории Ранке, а скорее о творческом развитии духа этой теории, далеко опередившей свое время.

Туберкулез является одной из наиболее типичных гранулематозных болезней, при которых в клетках макрофагально-фагоцитарной системы накапливаются медленно разрушающиеся антигены микобактерий. Гранулематозная реакция развивается в ответ на липидную часть последних, их белковая часть вызывает другие реакции. По мере развития заболевания все большую и большую роль начинают играть иммунопатологические механизмы по типу гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ).

Основным элементом туберкулезной гранулемы является эпителиоидная клетка — результат длительно протекающей многоэтапной дифференцировки одной из стволовых клеток костного мозга. Именно присутствие эпителиоидных клеток доказывает участие иммунных механизмов в морфогенезе туберкулезной гранулемы.

Электронно-микроскопические исследования выявили неоднородность популяции эпителиоидных клеток. В клетках одних типов определяется хорошо развитая эндоплазматическая сеть, это активно синтезирующие клетки. Клетки других типов — с преобладанием в цитоплазме пузырьков и везикул — секреторные.

Прерогативой эпителиоидных клеток является выработка гидролитических ферментов. При слиянии рядом расположенных эпителиоидных клеток образуются гигантские многоядерные клетки Лангханса. Обычно в гранулемах имеется более или менее значительная примесь лимфоидных элементов, расположенных между эпителиоидными и гигантскими клетками или же в виде более или менее толстого венчика в периферических отделах гранулем. Особую роль здесь играют активированные Т-лимфоциты, выделяющие большое количество лимфокинов.

Важной особенностью туберкулезной гранулемы является то, что ее клеточный состав непостоянен на разных фазах ее морфогенеза и претерпевает существенные изменения. Для хронического гранулематозного воспаления, лежащего в основе клеточных реакций при внелегочном туберкулезе, это особенно характерно. Выше уже отмечалось, что среди элементов гранулем, особенно в период их максимального развития, преобладают Т-лимфоциты. Однако имеются также и В-лимфоциты. В случае преобладания экссудативной реакции количество В-лимфоцитов значительно увеличивается, и в ходе своей естественной эволюции они превращаются в плазматические клетки. Следствием этого является секреция иммуноглобулинов, формирование их комплексов с антигенами микобактерий, активирование комплемента и выработка медиаторов воспаления и хемотактических факторов. В морфологическом плане это проявляется в виде развития ГНТ и экссудативных реакций с повышением сосудистой проницаемости, выпотом гуморальных факторов и эмиграцией клеток (нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов). В случае преобладания экссудативных изменений в туберкулезной гранулеме формируются казеоз-

но-некротические фокусы. Иммунные комплексы активируют систему комплемента, которая стимулирует лизосомы в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов.

Чередование экссудативных и продуктивных реакций лежит в основе волнообразного течения морфологических изменений при внелегочном туберкулезе и имеет отчетливые клинические проявления.

Общая патоморфология внелегочного туберкулеза характеризуется сочетанием специфических изменений со своеобразными неспецифическими или параспецифическими изменениями, наличие которых отражает своеобразие иммунологической реактивности больных. Клинический эквивалент этих реакций давно известен, он привлекал к себе внимание в связи с трудностями дифференциальной диагностики туберкулеза и другой патологии суставов, сердца, кожи, глаз и т. п.

А. И. Струков показал, что в качестве параспецифических реакций можно рассматривать диффузную и очаговую макрофагальную или лимфогистиоцитарную реакцию в капсуле и интерстиции внутренних органов, нервных стволах и миокарде, в серозных и синовиальных оболочках. Неполноценность иммунитета в ряде таких случаев заключается в том, что склеротические изменения в пораженных органах не развиваются. Склероз и цирроз наблюдаются при условии, что в очаговых скоплениях макрофагов имеется значительная примесь лимфоцитов.

Другой разновидностью параспецифических реакций являются неспецифические васкулиты. Вокруг сосудов микроциркуляторного русла формируются лимфоидные и лимфоплазмоцитарные инфильтраты, могут развиваться также и деструктивные васкулиты, сходные с ревматическими по обширности фибриноидного некроза. В последние годы появились данные, согласно которым морфологические особенности васкулитов складываются в условиях аутоаллергии к антигенам базальных мембран сосудов.

Таким образом, морфологические проявления внелегочного туберкулеза являются выражением динамики иммунных реакций, характерных для этой своеобразной гранулематозной болезни. Аналогичные изменения обнаруживаются и при других гранулематозных болезнях

Обычная активация макрофагов под влиянием фагоцитоза некротизированных клеток, а также лимфокинов имеет при туберкулезе свои особенности, касающиеся прежде всего темпов ее развития. Развивается гиперчувствительность к туберкулину, и тканевые реакции ускоряются. Отмечается более быстрое накопление макрофагов там, где находятся микобактерии, более раннее формирование некроза, развитие экссудативной или продуктивной реакции. Иными словами, особенности морфогенеза внелегочного туберкулеза зависят от чувствительности макроорганизма, числа микобактерий, скорости их роста (*resp.* вирулентности), количества продуктов их жизнедеятельности. Речь идет о туберкулиновой гиперчувствительности как одном из видов гиперчувствительности замедленного типа.

Миграции и активации макрофагов способствуют, как было указано выше, лимфокины. Поскольку микобактерии содержат антигены, которые отсутствуют в препаратах туберкулина, в реализации гиперчувствительности при туберкулезе участвует большее число клонов Т-лимфоцитов, чем в туберкулиновых реакциях (например, в реакции на пробу Манту). Таким образом, в ряде случаев тубер-

кулиновые пробы являются отрицательными, а между тем иммунитет к туберкулезу сохраняется. С другой стороны, с помощью тех или иных продуктов микобактерий можно выработать иммунитет к туберкулезу при сохранении отрицательных туберкулиновых реакций. В таком случае становится понятным, когда обнаруживается высокая чувствительность к туберкулину при отсутствии иммунитета к туберкулезу.

Когда гиперчувствительность после заживления первичного очага исчезает, только микобактерии могут индуцировать ее воспроизведение в новых условиях, используя клоны Т-лимфоцитов памяти, сформировавшихся в период первичной инфекции. Эти клетки дают сигнал к пролиферации Т-клеток в селезенке и лимфоузлах, которые расселяются по отдельным воспалительным очагам или их потенциальным предшественникам в виде лимфоидных скоплений параспецифического типа. Тем самым закладывается фундамент того местного иммунного барьера, с которым сталкиваются микобактерии в случае реинфекции. Именно развитие гиперчувствительности способствует тому, что длительность периода первичной инфекции гораздо больше, чем периода реинфекции.

Гиперчувствительность — понятие амбивалентное. Если бы ее не было, распространенность деструктивных изменений при туберкулезе была бы не столь обширной, как это обычно наблюдается. С другой стороны, при наличии гиперчувствительности даже небольшое количество антигенов микобактерий вызывает значительный приток макрофагов, фагоцитирующих и разрушающих микобактерии. При этом увеличивается резистентность в отношении других бактерий, то есть она является неспецифической. Не исключено, что антитела или определенные ферменты инактивируют некоторые факторы вирулентных микобактерий и делают проявления амбивалентности гиперчувствительности более контрастными.

Туберкулиновая гиперчувствительность расценивается как деструктивная, если в организме накапливается большое число микобактерий и их продуктов, и как конструктивная в противоположной ситуации. В первом случае преобладают экссудативные изменения, во втором — продуктивные. В соответствии с этим, туберкулезные бугорки могут быть рыхлыми, с обширными некротическими изменениями, или же плотными, компактными, целиком состоящими из клеток специфической грануляционной ткани. Иными словами, распространенность патологических изменений определяется числом микобактерий, их жизнеспособностью, количеством казеоза, содержащего продукты типа туберкулина, и обширностью распространения микобактерий. Поскольку творожистые массы импрегнированы туберкулопротеинами и другими продуктами микобактерий, они вызывают обширную экссудативную реакцию даже при сравнительно незначительном числе микобактерий. Это всего лишь крайние варианты специфических изменений. Обычно же продуктивные и экссудативные изменения сочетаются друг с другом, поскольку различные участки одного и того же органа имеют разную чувствительность и накапливают различное число микобактерий.

В условиях туберкулиновой гиперчувствительности отмечается очень оживленная смена клеток в гранулемах. В течение 10 сут более 90 % макрофагов и лимфоцитов гибнет или покидает гранулемы через лимфатические сосуды. Тем не менее морфогенетический потенциал гранулемы сохраняется, и под влиянием лимфокинов убыль клеток восполняется притоком новых.

Таким образом, экссудативные и продуктивные изменения могут наблюдаться в соседних участках одного и того же легкого. А. М. Данненберг (1989) совершенно справедливо полагает, что туберкулез — это локальное заболевание в том смысле, что каждое отдельное поражение регулируется макроорганизмом таким образом, будто оно является единственным, а других не существует вовсе. Следовательно, поражения в одной доле (сегменте) легкого могут прогрессировать, тогда как в других они стабилизируются или даже подвергаются инволюции. При этом заболевание всего организма как бы колеблется между обострением и ремиссией. Кроме того, «зажившие» поражения могут реактивироваться даже много лет спустя, что приводит к формированию новых патологических изменений.

Внелегочный туберкулез как самостоятельный раздел фтизиатрии узаконен и признан в мировой медицине, что закреплено в литературе и нормативных документах всех государств, имеющих программы борьбы с туберкулезом. Его выделение обусловлено прежде всего патогенетическими особенностями внелегочных локализаций туберкулеза как местных проявлений общего туберкулезного заболевания организма. Для патогенеза основных локализаций внелегочного туберкулеза (за исключением лимфатических узлов) характерны следующие особенности:

- 1) гематогенный путь инфицирования органов;
- 2) единый способ инвазии, связанный с микроциркуляцией;
- 3) ведущая роль первоначальных органных очаговых поражений;
- 4) наличие латентного периода в развитии заболевания;
- 5) прямая зависимость проявления внелегочного туберкулеза в качестве клинически определяемого заболевания от иммунного статуса организма.

Особенностью внелегочного туберкулеза является то, что он находится на стыке фтизиатрии с так называемыми узкими специальностями (ортопедией, хирургией, урологией, гинекологией, офтальмологией, дерматологией и др.), в связи с чем к каждой локализации при решении вопросов профилактики и лечения заболевания требуется индивидуальный подход с учетом специфики каждого из вышеуказанных разделов медицины. Поэтому, кроме общих положений, содержащихся в данной главе, необходимо отдельное рассмотрение патогенеза каждой из локализаций внелегочного туберкулеза применительно к их особенностям.

Для формирования первоначального очагового поражения органа необходимо наличие не только вирулентных МБТ в кровеносном русле и соответствующего иммунного статуса организма (см. ниже), но и особых условий микроциркуляции, к которым можно отнести:

- 1) обширность микроциркуляторного бассейна;
- 2) замедленный кровоток;
- 3) интимный контакт кровеносного русла с тканями (полузамкнутый характер системы микроциркуляции, наличие пор, фенестр и брешей в стенках микрососудов), при этом возможен переход МБТ из кровеносного русла в ткань.

Поскольку эти условия имеются только в строго ограниченных, немногочисленных анатомических зонах, каждой локализации внелегочного туберкулеза свойственно свое, строго определенное место расположения первоначальных туберкулезных поражений, а именно: в костях и суставах — миелоидный костный мозг; в почках — кортикальный слой почечной паренхимы, перигломерулярная зона; в мужских половых органах — область гроздевидного или лозообразного венозного сплетения придатка яичка; в женских половых органах — фимбриаль-

но-ампулярные отделы маточных труб; в глазах — увеальный тракт, область хориоидеи (хориокапиллярный слой); в коже — папиллярный субэпидермальный слой.

Внелегочный туберкулез как клинически определяемое заболевание возникает в том случае, если очаги, сформировавшиеся в указанных зонах, чаще всего в период первичного туберкулеза, не рассасываются, а сохраняются на долгий срок. Нередко они инкапсулируются, в них остаются персистирующие МБТ, и в дальнейшем под влиянием общих и местных факторов, главным образом связанных с иммунитетом, происходит реактивация туберкулезного процесса с его распространением в том числе по путям микроциркуляции.

Так, при туберкулезе суставов процесс распространяется через суставной хрящ на сустав, а у мест прикрепления синовиальной оболочки — на капсулу сустава, в околосуставные мягкие ткани; при туберкулезе позвоночника — через межпозвоночный диск на соседний позвонок, кпереди — с отслойкой передней продольной связки, кзади — в позвоночный канал и на околопозвоночные мягкие ткани с развитием натечных абсцессов. При туберкулезе глаз процесс распространяется по периферии на соседние участки хориоидеи через стекловидную пластинку и пигментный листок на сетчатую оболочку глаза, в результате инфицирования жидких сред глаза — на радужную оболочку и на цилиарное тело; при туберкулезе почек — по ходу прямых канальцев на мозговой слой и сосок, по ходу междольковых сосудов — на чашечно-лоханочную систему, по системе звездчатых вен — на соседние участки коркового слоя, по ходу дугообразных сосудов — на соседнюю долю почки; при туберкулезе женских половых органов — по продольным складкам слизистой оболочки маточной трубы на матку, по брыжейке — на яичник, по периферии — на соседние участки брюшины.

Прогрессирование туберкулезного процесса в очагах первоначального поражения, которые могут быть условно для данного органа названы первичными очагами, и его распространение перечисленными путями приводит к возникновению многообразных проявлений внелегочного туберкулеза различных локализаций, встречающихся в клинической практике.

Наряду с прогрессированием специфического туберкулезного процесса и последовательным развитием заболевания, начиная от первичного очагового поражения до тотального разрушения органа туберкулезом, закономерно развиваются и неспецифические, в том числе параспецифические патологические изменения. К ним относятся аллергическое воспаление, возникающее на иммунной основе в сенсibilизированном к туберкулезному антигену организме. В основе развития таких поражений чаще всего лежат туберкулезно-аллергические васкулиты.

Неспецифическое воспаление при внелегочном туберкулезе может носить также перифокальный, а не иммунный характер, будучи вызванным токсическим воздействием содержимого туберкулезного очага и продуктов жизнедеятельности МБТ на близлежащие ткани. Большую роль при этом играет нейротрофическое влияние очага (например, мышечная атрофия и остеопороз при костно-суставном туберкулезе) и связанные с ним микроциркуляторные расстройства, в том числе отдаленные. Кроме того, большое значение может иметь присоединение вторичной инфекции. Все это ярко проявляется, например, при свищевых формах костно-суставного туберкулеза и лимфаденита, а также при неспецифических метатуберкулезных нефропатиях и пиелонефрите, приводящих к хронической почечной недостаточности. Избыточный фиброз, рубцовые

процессы, нарушающие функцию органа (почек, маточных труб и др.), также осложняют течение заболевания, нередко вызывая гибель органа даже при успешном лечении вплоть до ликвидации самого специфического туберкулезного процесса.

Взаимное влияние специфических и неспецифических изменений и суммарное воздействие всех перечисленных патогенетических факторов, нередко имеющих место у одного больного и в одном органе, определяют исключительную сложность патологии, имеющейся у больных внелегочным туберкулезом; труднейшие диагностические и лечебные проблемы, возникающие перед специалистами. В то же время в каждом случае внелегочного туберкулеза отдельные составляющие (звенья) патогенетической цепи могут быть выражены в различной степени или отсутствовать вовсе.

Самым благоприятным является выявление и устранение первоначальных очагов поражений *in situ* до включения вызываемых его существованием патогенетических механизмов. Теоретически возможно и реально встречается преобладающее развитие любого из них с приобретением им роли основного патогенетического фактора, требующего лечебного воздействия. Так, например, существуют общеизвестные туберкулезно-аллергические формы внелегочного туберкулеза (поражения глаз, синовиальной оболочки, кожи и др.), при которых собственно туберкулезные очаги не прогрессируют, находясь в неактивном состоянии, играя роль источников специфической сенсибилизации организма, и, наоборот, такие туберкулезные поражения органов, при которых быстрое прогрессирование специфического воспаления приводит к полному их разрушению при минимальном развитии «параспецифического» аллергического воспаления и других неспецифических изменений.

Однако во всех случаях клинически выраженного внелегочного туберкулеза ведущую роль играет первоначальное очаговое поражение, устранение которого наиболее надежно достигается посредством хирургического вмешательства, прерывающего патогенетическую цепь и предупреждающего развитие описанных патологических механизмов.

Из всех локализаций внелегочного туберкулеза отдельному рассмотрению подлежит туберкулез лимфатических узлов. Они поражаются, как правило, лимфогенно в первичном развитии туберкулезного процесса и носят характер регионарных туберкулезных лимфаденитов. В то же время возможно и гематогенное поражение туберкулезом лимфоузлов, чаще всего при множественных локализациях заболевания. Лимфогенный механизм распространения инфекции играет ведущую роль в патогенезе не только туберкулеза периферических лимфатических узлов, относимого к внелегочному туберкулезу, но и в развитии абдоминального туберкулеза, в том числе мезаденита, требующих отдельного рассмотрения.

Изложенные общие закономерности возникновения и развития основных локализаций внелегочного туберкулеза позволили нам выделить четыре этапа, свойственных его патогенезу:

- 1) первичный очаг туберкулезного воспаления в пораженном органе;
- 2) начальное распространение туберкулезного процесса из первичного очага на другие отделы пораженного органа — начало собственно заболевания как такового;
- 3) выраженное распространение (разгар) туберкулезного процесса в пораженном органе;
- 4) субтотальное или тотальное поражение органа.

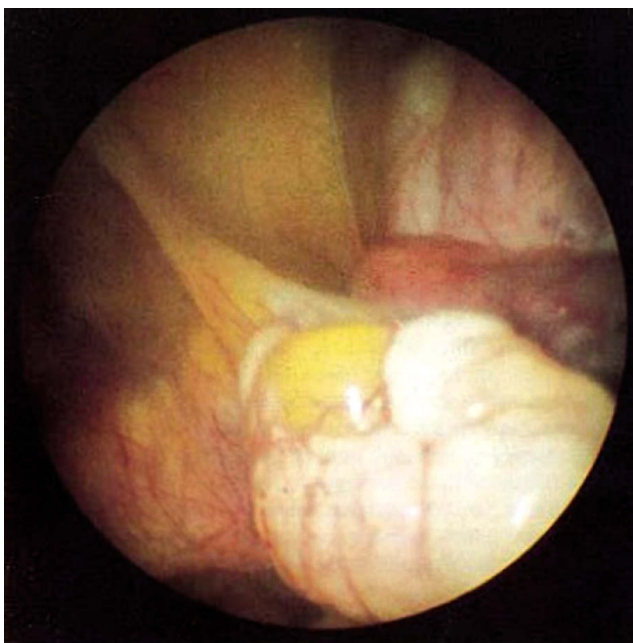


Рис. 1. Лапароскопия. Яичник с желтым телом, спайки

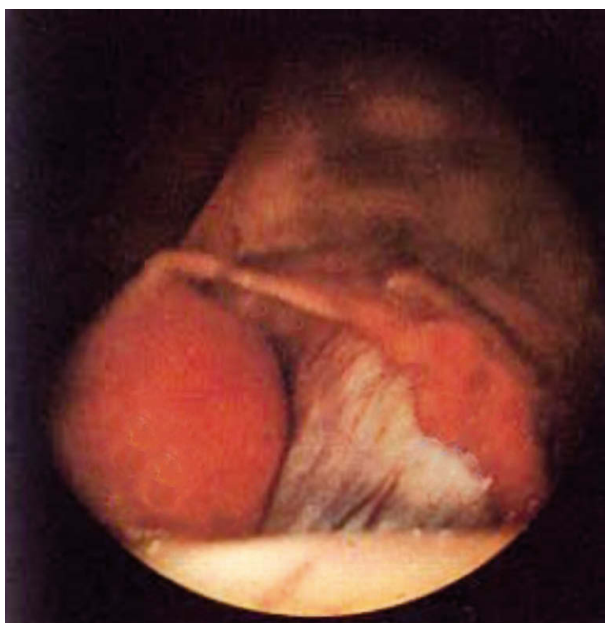


Рис. 2. Лапароскопия. Гиперемия и отечность маточной трубы